

Zur Identifikation von Phenothiazin- Derivaten über Kristallkomplexe nach C. N. ANDRES

von

Setiati Tjokrosoeseno

aus

Pakanbaru/Indonesien

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Zur Identifikation von Phenothiazin- Derivaten über Kristallkomplexe nach C. N. ANDRES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Setiati Tjokrosoeseno
aus
Pakanbaru/Indonesien

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Zur Identifikation von Phenanthren-
Derivaten über Katalisator-
nach C. M. ANDER



Dekan: Prof. Dr. G. Koch

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt

Koreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 31. August 1971

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
I. Einleitung	4
II. Problemstellung	5
III. Methode	6
IV. Eigene Untersuchungen	9
1. Prüfung des Verfahrens	9
2. Untersuchungen neuer Phenothiazin-Präparate ..	14
V. Diskussion und Zusammenfassung	21

I. Einleitung

Als Neuroleptika und Psychosedativa werden häufig Phenothiazinverbindungen verwendet, besonders in der Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Durch verschiedene, vorwiegend periphere Wirkungen auf das Nervensystem haben sie sich außerdem als Antiallergika (Dixyrazin), Antiparkinson-Mittel (Profenamin) und auch als Analgetika (Levomepromazin) bewährt. Da diese Medikamente bei Mißbrauch Intoxikationen hervorrufen, ist eine schnelle, exakte und spezifische Methode für ihre Identifikation notwendig.

In der Literatur findet man verschiedene Methoden für die Identifikation und Differenzierung der Phenothiazin-Derivate, z.B. Farbteste, Papier-, Dünnschicht- und Gaschromatographie oder UV-, IR- und kernmagnetische Resonanzspektroskopie. Sie stellen letzten Endes wertvolle Untersuchungsmethoden dar, sind aber von der Apparatur her zum Teil zu kostspielig. Ein weiteres Verfahren für die Identifikation von chemisch ähnlichen Medikamenten ist der Mikrokristalltest. Die erforderlichen Reagenzien und Instrumente sind relativ billig. Dieser Test ist schnell durchführbar und äußerst empfindlich. Ein weiterer Vorteil ist darin zu sehen, daß Störungen durch Verunreinigungen seltener sind als bei den oben genannten physikalisch-chemischen Methoden.

Für einige Phenothiazine sind bereits Mikrokristallteste entwickelt worden. So beschrieb ANDRES (1968) z.B. den Mikro-

kristalltest von Tranquillantien mit Phenothiazincharakter (Promazin, Chlorpromazin, Triflupromazin, Methoxypromazin, Promethazin, Propiomazin, Mepazin, Prochlorperazin, Trifluoperazin, Fluphenazin, Acetophenazin und Chlorprothixen) durch Reaktionen mit 6 Reagenzien. Sie hat zur Erkennung von Phenothiazin-Derivaten über Kristallkomplexe durch Mikrokristallreaktionen u.a. mit 4 Reagenzien (1%-ige Ammoniumreineckat, 5%-ige Ammoniumthiocyanat, 5%-ige Pikrinsäure und Zinnchlorid) Versuche durchgeführt.

Man verfährt dabei so, daß man einen Tropfen Reagenz in einen Tropfen salzsaurer (1:99) Phenothiazinlösung diffundieren läßt. Dieser Vorgang ist eine mikrochemische Methode, bei der man mikroskopisch beobachten kann, ob eine Kristallreaktion entsteht.

Aufgrund dieses mikrochemischen Versuches kann man den Typ der Phenothiazin-Derivate (Mepazin, Chlorpromazin, Chlorprothixen, Profenamin, Perazin, Dixyrazin, Levomepromazin, Butylperazin und Thioridazin) erkennen und festlegen.

II. Problemstellung

In Deutschland sind neben den von ANDRES (1968) geprüften Phenothiazinen zahlreiche andere Derivate im Handel.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, inwieweit die Reaktion nach ANDRES (1968) auch für die Identifizierung

weiterer Medikamente mit entsprechenden chemischen Strukturen geeignet ist.

III. Methode

Verwendet wurden die folgenden von ANDRES (1968) beschriebenen Reagenzien :

1. Ammoniumreineckat-Lösung

0,1 g $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{CNS})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ wird in 10 ml H_2O aufgelöst und anschließend filtriert.

Diese Lösung muß frisch hergestellt werden.

2. Ammoniumthiocyanat-Lösung

5 g NH_4CNS wird in 100 ml H_2O aufgelöst.

3. Pikrinsäure-Lösung

1 g Pikrinsäure (Trinitrophenol) wird in 20 ml H_2O aufgelöst und anschließend filtriert.

4. Zinnchlorid-Lösung

1 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ wird in 20 ml 1n HCl aufgelöst.

5. Salzsäure-Lösung (1:99)

1 ml konz. HCl wird mit 99 ml H_2O gemischt.

Vorbereitung für die Standardlösungen

Als Standard werden phenothiazin-Derivate in soviel HCl (1:99) aufgelöst, daß eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 0,1 - 1,0 mg/ml erhalten wird (ANDRES 1968).

Die exakte Phenothiazinreaktion ist abhängig von der Konzentration der Phenothiazinlösung. Demnach führen manche Reaktionen nicht zur Kristallbildung, wenn die Konzentration zu hoch oder zu niedrig ist.

Vorbereitung für die Versuchslösungen

A. Direkte Anwendung

1. Pillen und Tabletten

Die Pillen oder Tabletten werden zuerst zu einem feinen Pulver verrieben. Eine kleine Portion von dem Pulver wird in HCl (1:99) aufgelöst, um ungefähr die gleiche Phenothiazinkonzentration herzustellen, wie bei der Standardlösung. In manchen Fällen ist es notwendig zu filtrieren oder zu zentrifugieren.

2. Injektionslösungen

Eine kleine Menge der Injektionslösung wird mit HCl (1:99) vermischt, um ungefähr die gleiche Phenothiazinkonzentration herzustellen, wie bei der Standardlösung.

B. Extraktion (anwendbar für Pillen und Tabletten mit Beimischung)

Hier arbeiteten wir wie folgt :

Die Pillen oder Tabletten werden verrieben, im destillierten Wasser suspendiert, mit einigen Tropfen gesättigter Sodalösung alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird in einen Erlenmeyerkolben abge-

trennt und mit Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird die Lösung in ein Schälchen filtriert und eingedämpft.

Eine kleine Portion von dem Filtrat wird in HCl (1:99) aufgelöst, um ungefähr die gleiche Phenothiazinkonzentration herzustellen, wie bei der Standardlösung.

Im Gegensatz zu uns hat ANDREWS (1968) für die Extraktion Äthylalkohol (EtOH) verwendet.

Identifikation

Ein kleiner Tropfen der Versuchslösung wird auf einen sauberen Objekträger gebracht und durch Umrühren mit einem Glasstäbchen zu einer Ausdehnung von ungefähr 5 mm Durchmesser und weniger als 1 mm Höhe verteilt. Ein kleiner Tropfen der Reagenzlösung wird neben den Versuchstropfen gebracht.

Anschließend wird mit Hilfe eines spitzen Glasstabes eine Verbindung zwischen dem Reagenztropfen und dem Versuchstropfen hergestellt, und durch Schräghalten des Objektträgers werden beide Tropfen miteinander vermischt. Die Mischung läßt man stehen, bis sich Kristalle ausbilden. Nun wird unter dem Mikroskop geprüft, ob Kristallbildung erfolgt. Die Eigenschaften dieser Kristalle oder andere Merkmale des Präparates (z.B. amorpher Niederschlag, ölige Tropfen) werden notiert.

IV. Eigene Untersuchungen

1. Prüfung des Verfahrens

Im folgenden werden Mikrokristallreaktionen für die Erkennung von drei Phenothiazin-Derivaten mit Hilfe von 4 Reagenzien geprüft, die bereits von ANDRES (1968) beschrieben wurden. Diese Phenothiazin-Derivate sind Mepazin, Chlorpromazin und Chlorprothixen.

Die verwendeten Psychopharmaka, ihre Handelsbezeichnungen und ihre chemischen Strukturen sind der Tab.1 zu entnehmen.

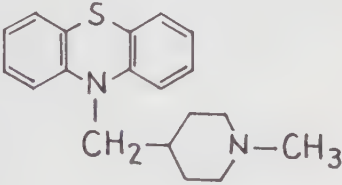
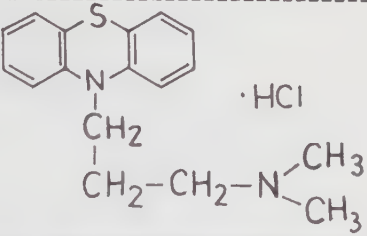
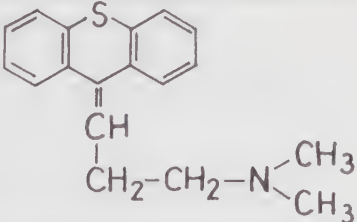
Die abgebildeten Kristalle und sämtliche Merkmale dieser untersuchten Reaktionen sind in den Tab.2 - 5 beschrieben.

Stets wurden in allen folgenden eigenen Untersuchungen Reagenzien-Leerwerte mitgeführt, um einer Täuschung durch auskristallisierende Reagenzbestandteile zu vermeiden.

Unsere Mikrophotographien sind bei den Reaktionen von Chlorpromazin und Chlorprothixen mit Ammoniumreineckat den von ANDRES (1968) gemachten Aufnahmen ähnlich (Abb.1 u. 2).

Bei der Reaktion von Mepazin mit Ammoniumthiocyanat fanden wir praktisch nur ölige Tropfen (Abb.3).

Tab.1 : Einige von ANDRES (1968) untersuchte Psychopharmaka mit Phenothiazincharakter.

Internationale Bezeichnung	Handels- bezeichnung	Formel
Mepazin	Pacatal	
Chlorpromazin hydrochlorid	Megaphen (Thorazine)	
Chlorprothixen	Taractan	

Chlorprothixen ist eigentlich ein Thioxanthen-Derivat, aber seine chemische Struktur und pharmakologische Wirkung sind den Phenothiazinen ähnlich.

Tab.2 : Reaktionen der Phenothiazine mit Ammoniumreineckat.

Phenothiazine	Konzentration mg/ml	Beschreibung der Reaktionsprodukte
Mepazin	x)	Amorpher Niederschlag
Chlorpromazin	0,1	Farblose bis graue, nahe zu reguläre Rosetten aus spitzen Nadeln. Kristallbildung innerhalb 1 Min. (s. Abb.1)
Chlorprothixen	0,5	Farblose bis graue, lange, teilweise verzweigte Nadeln, die regelmäßige Rosetten bilden. Kristallbildung innerhalb 1 Min. (s. Abb.2)

x) Der Reaktionsausfall ist unabhängig von der Konzentration.

Tab.3 : Reaktionen der Phenothiazine mit Ammoniumthiocyanat.

Phenothiazine	Konzentration mg/ml	Beschreibung der Reaktionsprodukte
Mepazin	1,0	Ölige Tropfen, ganz vereinzelt rechteckige Kristalle (s. Abb.3)
Chlorpromazin	x)	Ölige Tropfen
Chlorprothixen	x)	Ölige Tropfen

x) Der Reaktionsausfall ist unabhängig von der Konzentration.

Tab.4 : Reaktionen der Phenothiazine mit Pikrinsäure.

Phenothiazine	Konzentration mg/ml	Beschreibung der Reaktionsprodukte
Mepazin	x)	Ölige Tropfen
Chlorpromazin	x)	Amorpher Niederschlag
Chlorprothixen	x)	Amorpher Niederschlag

x) Der Reaktionsausfall ist unabhängig von der Konzentration.

Tab.5 : Reaktionen der Phenothiazine mit Zinnchlorid.

Phenothiazine	Konzentration mg/ml	Beschreibung der Reaktionsprodukte
Mepazin	x)	Ölige Tropfen
Chlorpromazin	x)	Ölige Tropfen
Chlorprothixen	x)	Ölige Tropfen

x) Der Reaktionsausfall ist unabhängig von der Konzentration.

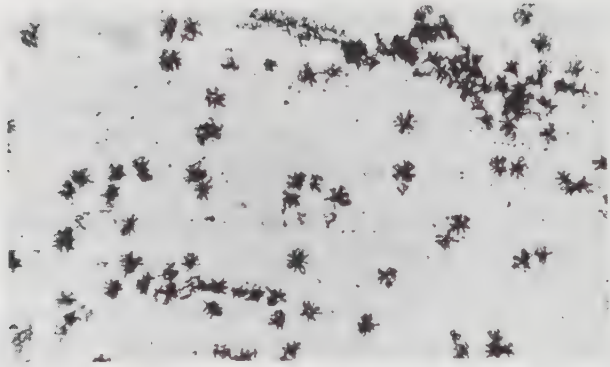


Abb.1: Mikrophotographie von den Kristallen,
die durch Reaktion von Chlorpromazin
und Ammoniumreineckat entstehen.
Konzentration: 0,1 mg/ml.
Vergrößerung: 500 X.

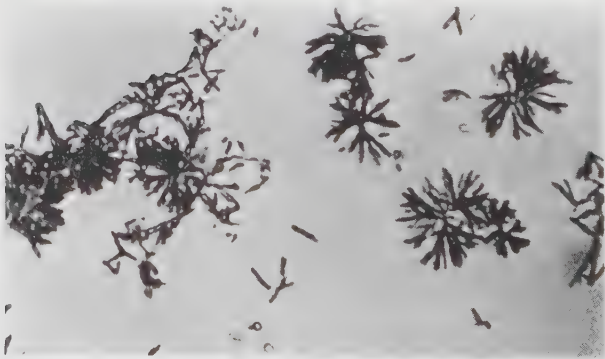


Abb.2: Mikrophotographie von den Kristallen,
die durch Reaktion von Chlorprothixen
und Ammoniumreineckat entstehen.
Konzentration: 0,5 mg/ml.
Vergrößerung: 350 X.

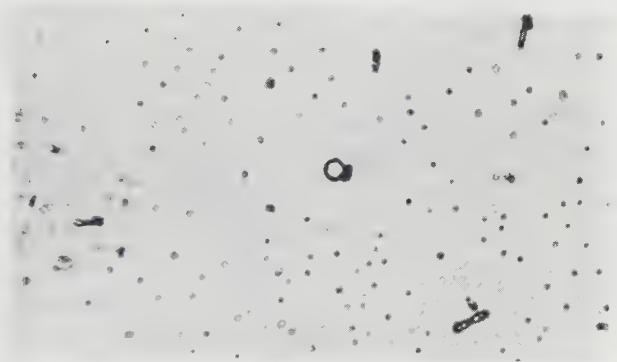


Abb.3: Mikrophotographie von den Kristallen,
die durch Reaktion von Mepazin und
Ammoniumthiocyanat entstehen.
Konzentration: 1,0 mg/ml.
Vergrößerung: 270 X.

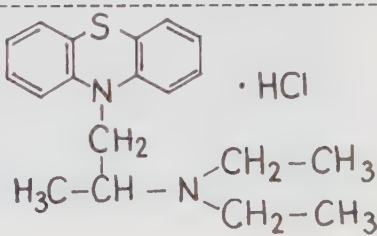
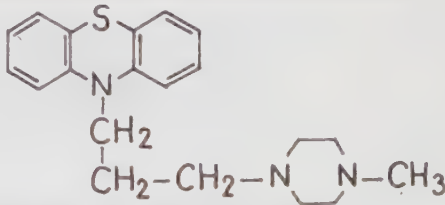
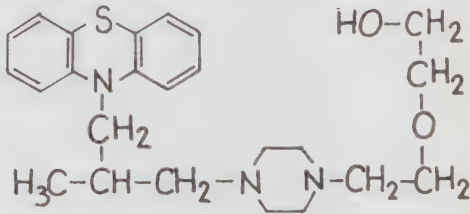
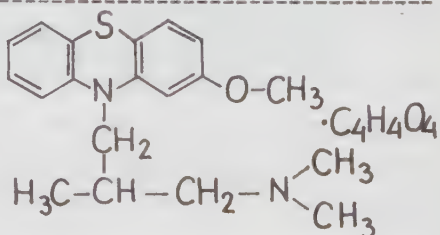
2. Untersuchungen neuer Phenothiazin-Präparate

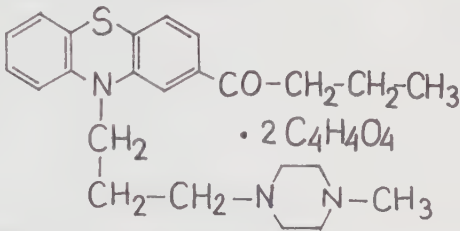
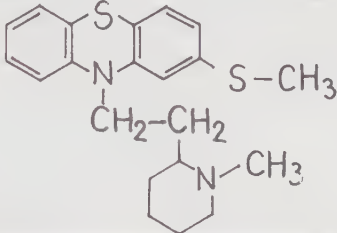
Die Identifikation von ANDRES (1968) nicht untersuchter Phenothiazin-Derivate durch Mikrokristallreaktionen mit 4 Reagenzien haben wir bei 6 Medikamenten mit den Handelsbezeichnungen: Dibutil, Taxilan, Esucos, Neurocil, Randolectil, und Melleril durchgeführt.

Diese Psychopharmaka, ihre Handelsbezeichnungen und ihre chemischen Strukturen sind in Tab.6 beschrieben.

Die Ergebnisse sind in den Tab.7 - 10 zusammengefasst und die Abb.4 - 8 zeigen die Mikrophotographien der erhaltenen Kristallen.

Tab.6 : Neu untersuchte Psychopharmaka mit Phenothiazin-
charakter.

Internationale Bezeichnung	Handels- bezeichnung	Formel
Profenamin hydrochlorid	Dibutil	 <chem>CC(C)CN(CC1c2ccccc2S1c3ccccc3)CC</chem> · HCl
Perazin	Taxilan	 <chem>CN1CCN(CC1CC2c3ccccc3S2c4ccccc4)CC</chem>
Dixyrazin	Esucos	 <chem>CC(C)CN(CC1c2ccccc2S1c3ccccc3)CCN2CCN(CC2)CCOC(=O)CCO</chem>
Levomepromazin maleinat	Neurocil	 <chem>COc1ccc2c(c1)c3ccccc3S2N(Cc4ccccc4)CC</chem> · C ₄ H ₄ O ₄

Internationale Bezeichnung	Handels- bezeichnung	Formel
Butyrylperazin dimaleinat	Randolectil	
Thioridazin	Melleril	

Tab.7 : Reaktionen der Phenothiazine mit Ammoniumreineckat.

Phenothiazine	Konzentration mg/ml	Beschreibung der Reaktionsprodukte
Trofenamin	0,5	Graue bis schwarze, fast zusammen- geschmolzene Nadeln (s. Abb.4)
Perazin	x)	Amorpher Niederschlag
Dixyrazin	x)	Amorpher Niederschlag
Levomepromazin	x)	Amorpher Niederschlag
Butyrylperazin	x)	Amorpher Niederschlag
Thioridazin	0,5	Farblose bis braune Schollen und farblose, meist rechteckige Stäbchen.

x) Der Reaktionsausfall ist unabhängig von der Konzentration.

Tab.8 : Reaktionen der Phenothiazine mit Ammoniumthiocyanat.

Phenothiazine	Konzentr- tration mg/ml	Beschreibung der Reaktionsprodukte
Profenamin	x)	Ölige Tropfen
Perazin	x)	Ölige Tropfen
Dixyrazin	x)	Ölige Tropfen
Levomepromazin	x)	Ölige Tropfen
Butyrylperazin	x)	Ölige Tropfen
Thioridazin	x)	Ölige Tropfen

x) Der Reaktionsausfall ist unabhängig von der Konzentration.

Tab.9 : Reaktionen der Phenothiazine mit Iikrinsäure.

Phenothiazine	Konzentr- tration mg/ml	Beschreibung der Reaktionsprodukte
Profenamin	x)	Ölige Tropfen
Perazin	x)	Amorpher Niederschlag
Dixyrazin	0,1	Gelbe, gebündelte längliche Kristallplatten mit stumpfen Enden (s. Abb.5)
Levomepromazin	x)	Ölige Tropfen
Butyrylperazin	x)	Ölige Tropfen
Thioridazin	x)	Ölige Tropfen

x) Der Reaktionsausfall ist unabhängig von der Konzentration.

Tab.10 : Reaktionen der Phenothiazine mit Zinnchlorid.

Phenothiazine	Konzentration mg/ml	Beschreibung der Reaktionsprodukte
Profenamin	0,5	Farblose spitze Nadeln, die Rosetten bilden, mit grau bis schwarz geschlängelten Fortsätzen aus dem Zentrum (s. Abb.6)
Perazin	1,0	Farblose bis rosa unregelmäßige Rosetten (s. Abb.7)
Dixyrazin	x)	Amorpher Niederschlag
Levomepromazin	x)	Amorpher Niederschlag
Butyrylperazin	x)	Amorpher Niederschlag
Thioridazin	0,1	Farblose bis grünliche, fast radiär gebündelte Nadeln mit stumpfen Enden und breitem kreisförmigen Zentrum (s. Abb.8)

x) Der Reaktionsausfall ist unabhängig von der Konzentration.

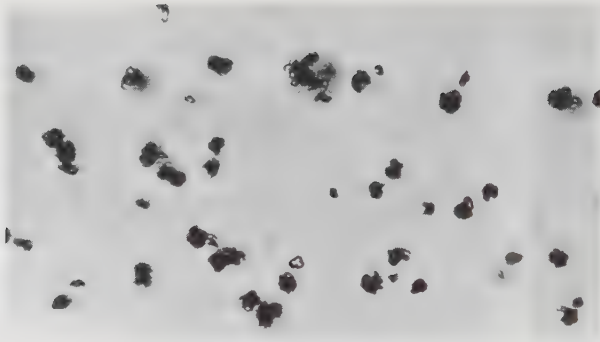


Abb.4: Mikrophotographie von den Kristallen,
die durch Reaktion von Profenamin und
Ammoniumreineckat entstehen.
Konzentration: 0,5 mg/ml.
Vergrößerung: 330 X.

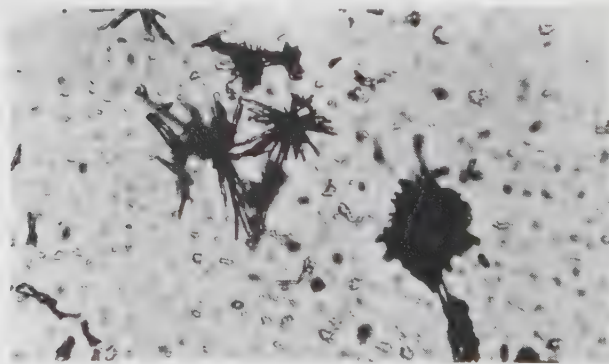


Abb.5: Mikrophotographie von den Kristallen,
die durch Reaktion von Dixyrazin und
Ikrinsäure entstehen.
Konzentration: 0,1 mg/ml.
Vergrößerung: 450 X.



Abb.6: Mikrophotographie von den Kristallen,
die durch Reaktion von Profenamin und
Zinnchlorid entstehen.
Konzentration: 0,5 mg/ml.
Vergrößerung: 500 X.

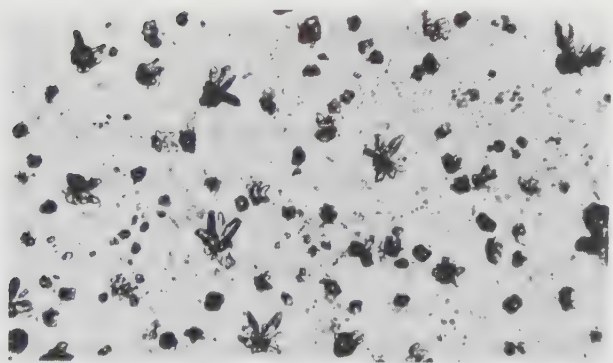


Abb.7: Mikrophotographie von den Kristallen,
die durch Reaktion von Perazin und
Zinnchlorid entstehen.
Konzentration: 1,0 mg/ml
Vergrößerung: 400 ..



Abb.8: Mikrophotographie von den Kristallen,
die durch Reaktion von Thioridazin
und Zinnchlorid entstehen.
Konzentration: 0,1 mg/ml.
Vergrößerung: 400 X.

V. Diskussion und Zusammenfassung

ANDRES hat 1968 eine Kristallreaktion zur Identifizierung von Phenothiazin-Derivaten mit mehreren Reagenzien angegeben. Betrachtet man in der Originalarbeit den Reaktionsausfall, der mit den Reagenzien (1%-ige Ammoniumreineckat, 5%-ige Ammoniumthiocyanat, 5%-ige Pikrinsäure und Zinnchlorid) erhalten wurde, so ergibt sich bereits, daß in vielen Fällen nur amorpher Niederschlag oder ölige Tropfen entstehen. Wir prüften mit 6 weiteren neuen Phenothiazin-Derivaten, nämlich: Profenamin (Dibutil), Perazin (Taxilan), Dixyrazin (Esucos), Levomepromazin (Neurocil), Butyrylperazin

(Randolectil) und Thioridazin (Melleril), den Reaktionsausfall mit den genannten Reagenzien. Nur in den folgenden Fällen konnten wir eine charakteristische Kristallbildung erhalten: Profenamin mit Ammoniumreineckat sowie mit Zinnchlorid, Perazin mit Zinnchlorid, Dixyrazin mit Pikrinsäure und Thioridazin mit Ammoniumreineckat sowie mit Zinnchlorid. Insgesamt ergab sich das folgende Bild.

Phenothiazine	Ammonium- reineckat	Ammonium- thiocyanat	Pikrin- säure	Zinn- chlorid
Profenamin	+	-	-	+
Perazin	-	-	-	+
Dixyrazin	-	-	+	-
Levomepromazin	-	-	-	-
Butyrylperazin	-	-	-	-
Thioridazin	+	-	-	+

- = ölige Tropfen oder amorpher Niederschlag

+ = typische Kristallbildung

Daraus ergibt sich auch unter Berücksichtigung von ANDRES (1968) erhaltenen Ergebnisse, daß die 4 geprüften Reagenzien nur in Einzelfällen für die Identifizierung von Phenothiazin-Derivaten geeignet sind.

Literatur

ANDRES, C.N.: Microcrystalline Identification of Phenothiazine-Type Tranquilizers. I. Development of the Method.

J. Assoc. Offic. An. Chem. 51, 1020 (1968)

Herrn Prof. Dr. Dr. W. Weinig danke ich herzlich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut.

Meiner verehrten Lehrerin, Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt, bin ich für die vielen wertvollen Anregungen sowie für die Diskussion der experimentellen Ergebnissen und vor allem für das mir stets entgegengebrachte Vertrauen zu aufrichtigen Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 6. September 1944 wurde ich, Setiati Tjokrosoeseno, in Pakanbaru/Sumatra/Indonesien als Tochter des Staatssekretärs im indonesischen Landwirtschaftsministerium R. Amien Tjokrosoeseno und seiner Ehefrau Sri Sukendiah Tjokrosoeseno, geb. Soedjono, geboren. Meine Staatsangehörigkeit ist indonesisch und mein Religionsbekenntnis der Islam.

Nach dem Besuch der Grundschule (1950 - 1956) und der Mittelschule (1956 - 1959) zu "Santa Maria" in Djakarta trat ich in das staatliche, naturwissenschaftliche Gymnasium in Kebajoran Baru/Djakarta über, wo ich im Juli 1962 das Abitur ablegte. Anschließend studierte ich ein Jahr an der tiermedizinischen Fakultät der Universität Indonesia in Bogor. Im Juli 1963 kam ich zum erstenmal nach Deutschland. Durch Privatunterricht und den Besuch des Goethe-Institutes in Rothenburg o.T. erweiterte ich meine deutsch Sprachkenntnisse. Im SS 1964 besuchte ich das Studienkolleg der Universität Erlangen-Nürnberg und bestand die Feststellungsprüfung. Im WS 1964/65 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Medizin an der Universität Erlangen. Im November 1965 legte ich das Vorphysikum, im November 1967 das Physikum und im Juli 1971 mein Staatsexamen in Erlangen ab. Seitdem 1. September 1971 arbeite ich als Medizinalassistentin in den Städt. Krankenanstalten Nürnberg.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990